

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-279578

(43) 公開日 平成10年(1998)10月20日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/445

識別記号

2 1 1

AAH

AAN

ABN

ADD

F I

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/445

2 1 1

AAH

AAN

ABN

ADD

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特開平10-81710

(22) 出願日

平成10年(1998)3月27日

(31) 優先権主張番号

9 7 0 3 7 6 0

(32) 優先日

1997年3月27日

(33) 優先権主張国

フランス (F R)

(71) 出願人 590003559

アディール エ コンパニー

フランス国クールベゴワ セデックス, リ

ュ カルル エベル, 1

(72) 発明者 ジャンールイ・ペリヨン

フランス国, 78110 ル・ヴェジネ, ア

レ・デ・ベゴニア 5

(72) 発明者 ベルトラン・グマン

フランス国, 78220 ヴィロフレイ, リ

ュ・ラファエル・コルビ 45ペー

(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外3名)

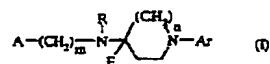
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアリアルピペリジン化合物、その製造法、及びそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規なN-アリアルピペリジン化合物、その製造法及び精神的障害、退行性疾病、疼痛、偏頭痛、頭痛、脳血管性発作、食欲亢進、食欲不振、薬物乱用及び心血管障害の治療に用い得る医薬組成物を提供する。

【解決手段】下記式 (I)

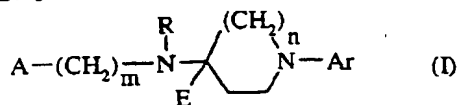


(式中、mは1～5の整数、nは1又は2、Rは水素原子など、Eは水素原子又はメチル基、Arはクロマニルなど、Aはインダニルなどを表す。)で示される新規なN-アリアルピペリジン化合物。ラセミ混合物の形又は光学異性体の形で存在するこれらの化合物、及び生理学的に耐容性酸付加塩は、医薬品として使用される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラセミ混合物の形態又は光学異性体の形態で存在する、式(I)：

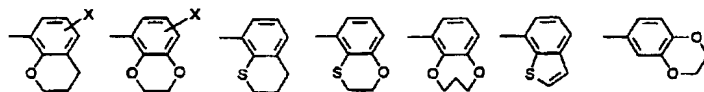
【化1】



【式中、

mは、1～5の整数を表し；nは、1又は2を表し；Rは、水素原子、直鎖又は分枝鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル基、又はアルキル部分が直鎖又は分枝鎖で炭素原子1～5個を有するアラルキル基を表し；Eは、水素原子又はメチル基を表し；Arは、下式：

【化2】

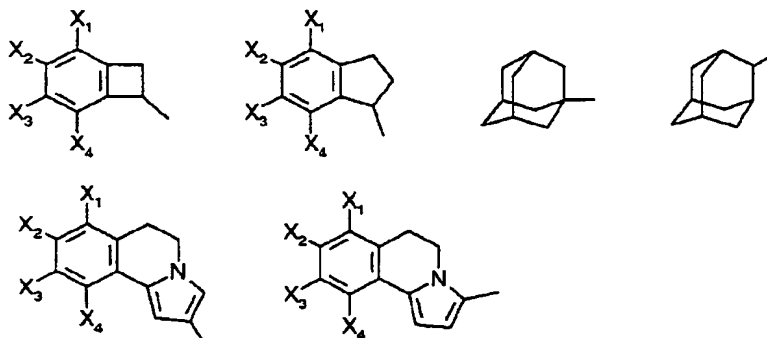


【式中、

Xは、水素又はハロゲン原子である)で示されるいずれ

かの基を表し；そしてAは、下式：

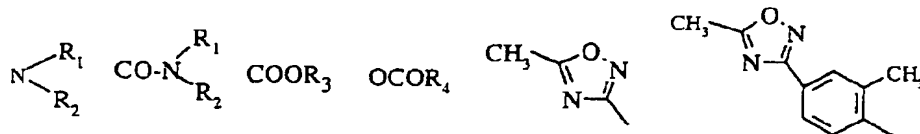
【化3】



【式中：X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及びX<sub>4</sub>は、同一でも、又は異なってもよく、(1)それぞれ、水素又はハロゲン原子、それぞれが直鎖又は分枝鎖の(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリフルオロメチ

ル、ヒドロキシ、シアノ若しくはニトロ基であるか、あるいは下式：

【化4】



【式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、同一でも、又は異なってもよく、それぞれ、水素原子又は直鎖又は分枝鎖の(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル基、そしてR<sub>4</sub>は、直鎖又は分枝鎖の(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル基を表す)で示されるいずれかの基、又は(2)互いに隣接して対をなす基が、それらが結合しているフェニル核の炭素原子と一緒に、炭素、酸素、窒素及び硫黄の原子から選ばれる原子で構成される5員環又は6員環を形成する)で示されるN-アリアルピペリジン化合物、又は生理学的に許容し得るそれらの酸付加塩。

【請求項2】 N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-[2-(インダン-1-イル)エチル]アミン及びそのヘミフマル酸塩、N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-(インダ

ン-1-イルメチル)アミン及びそのフマル酸塩、N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-[3-(インダン-1-イル)プロピル]アミン及びそのフマル酸塩、N-(ベンゾシクロブテン-1-イルメチル)-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、N-[3-(ベンゾシクロブテン-1-イル)プロピル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、N-[2-(ベンゾシクロブテン-1-イル)エチル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

N-[4-(ベンゾシクロブテン-1-イル)ブチル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-(4,5-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イルメチル)アミン及びそのフマル酸塩、

N-[2-(アダマント-1-イル)エチル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

N-(アダマント-1-イルメチル)-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシ-2-{2-{[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、

5,6-ジヒドロ-2-{2-{[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、

5,6-ジヒドロ-9-メトキシ-2-{2-{[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、

1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)-4-[N-ベンジル-2-(インダン-1-イル)エチルアミノ]ピペリジン及びそのフマル酸塩、

5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシ-2-{2-{[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ]メチル}}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、

N-[2-(アダマント-2-イル)エチル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

N-[2-(アダマント-2-イル)エチル]-N-[1-(クロマン-8-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸塩、

5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシ-2-{2-{[1-(クロマン-8-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、そして5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシ-2-{2-{[1-(6-フルオロクロマン-8-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}ピロロ[2,1-a]イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩、よりなる群から選ばれる、請求項1記載の化合物。

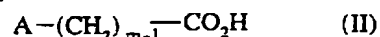
【請求項3】 N-(ベンゾシクロブテン-1-イルメチル)-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン又はそのフマル酸塩である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】 N-[2-(アダマント-1-イル)エチル]-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン又はそのフマル酸塩である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】 5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシ-2-{2-{[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ]エチル}}ピロロ[2,1-a]イソキノリン又はそのヘミフマル酸塩である、請求項1又は2に記載の化合物。

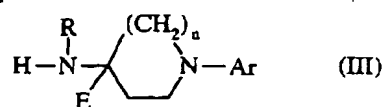
【請求項6】 式(II)：

【化5】



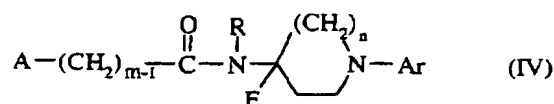
(式中、A及びmは、請求項1に記載と同義である)で示される化合物を、ジクロロメタン中のカルボニルジイミダゾールによって、式(III)：

【化6】



(式中、R、E、n及びArは、請求項1に記載と同義である)で示されるアミンと縮合し、式(IV)：

【化7】



(式中、A、m、R、E、n及びArは、上記と同義である)で示される化合物を得て、テトラヒドロフラン中のボラン-ジメチルスルフィドによって、式(I)の化

合物に還元すること、  
所望により、一つ以上の不斉炭素原子を含む式(I)の化合物の光学異性体を、調製し、場合により、このよう

にして得られた化合物(I)を薬学的に許容される酸と処理して、対応する酸付加塩を得ることを特徴とする、請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項7】 精神的障害、退行性疾病、疼痛、偏頭痛、頭痛、脳血管性発作、食欲亢進、食欲不振、薬物乱用及び心血管障害の治療に用い得る医薬組成物であって、一種以上の適切な賦形薬と共に、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

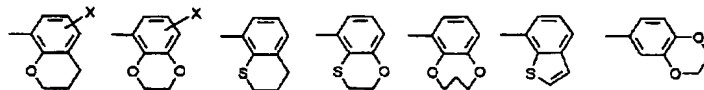
【発明の詳細な説明】

【0001】

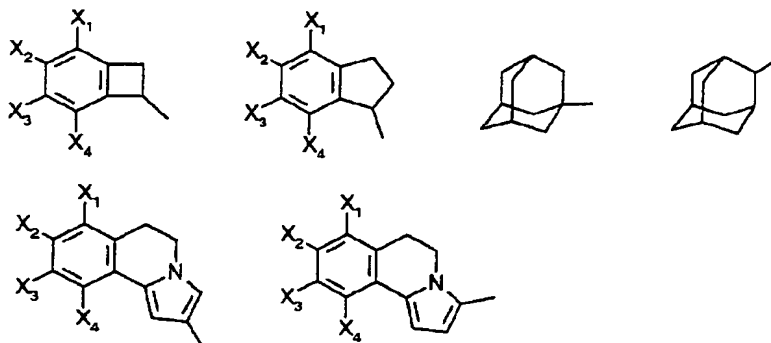
【発明の所属する技術分野】本発明は、新規なN-アールピペリジン化合物、その製造法及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

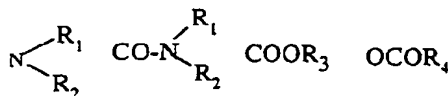
【課題を解決するための手段】この発明は、より特別には、ラセミ混合物の形態又は光学異性体の形態で存在す



【0006】(式中、Xは、水素又はハロゲン原子である)で示されるいずれかの基を表し；そしてAは、下式：



【0008】(式中：X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及びX<sub>4</sub>は、同一でも、異なってもよく、(1)それぞれ、水素又はハロゲン原子、それぞれが直鎖又は分枝鎖の(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル若しくは(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルコキシ基、トリ

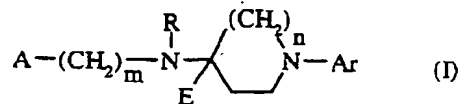


【0010】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、同一又は異なって、それぞれは、水素原子又は直鎖又は分枝鎖(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基、そしてR<sub>4</sub>は、直鎖又は分枝鎖(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基を表す)で示されるいずれかの基、又は(2)互いに隣接する対が、それらが結合しているフェニル核の炭素原子と一緒に、炭素、酸素、窒素及び硫黄の原子から選ばれる原子で構成される5員環又は6員環を形成する)で示されるN-アール

る、式(I)：

【0003】

【化8】



【0004】(式中、mは、1～5の整数を表し；nは、1又は2を表し；Rは、水素原子、直鎖又は分枝鎖(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基、又はアルキル部分が直鎖又は分枝鎖で炭素原子1～5個を有するアラルキル基を表し；Eは、水素原子又はメチル基を表し；Arは、下式：

【0005】

【化9】

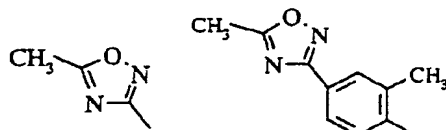
【0007】

【化10】

フルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ又はニトロ基を表す)、あるいは下式：

【0009】

【化11】



ルピペリジン化合物、及び生理学的に許容し得るその付加塩に関する。

【0011】本発明の生成物は、セロトニン作動性の系の関与が示されている障害、例えば精神的障害(うつ病、不安、恐慌発作、精神分裂症、攻撃、衝動性障害、強迫障害)、退行性疾病(パーキンソン病、アルツハイマー病)、疼痛、偏頭痛、頭痛、脳血管性発作、食欲亢進、食欲不振、薬物乱用の処置において、そして中枢神

経系と同様にセロトニン作動性の系も心血管領域に存在することから、心血管障害の処置においても医薬として用いられる。数多くのセロトニン受容体が特定されており、最近、クローニングされている。これらは、一次構造と、形質導入系とのその対合様式とに基づいて、5-HT<sub>1</sub> ~ 5-HT<sub>7</sub> の主な7クラスに分類されている (F.G. Boess, *Molecular Biology of 5-HT Receptors*, *Neuropharmacol.*, 1994, **33**, 275 参照)。これらのクラスは、それ自体、サブタイプに分けられる。5-HT<sub>1</sub> 受容体については、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub> (以前は5-HT<sub>1D</sub> β) 及び5-HT<sub>1D</sub> (以前は5-HT<sub>1D</sub> α) のサブタイプが公知である (命名法の最近の総説と考察については、R. P. Hartig, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1996, **17**, 103参照)。

【0012】請求項に記載の生成物が5-HT<sub>1B</sub>受容体の強力な選択的リガンドとして作用するので、本発明の応用は、さらに特に、5-HT<sub>1B</sub>受容体に関する。5-HT<sub>1B</sub>受容体は、大脳領域のシナプス後に、また末梢交感神経末端、大脳血管及び一次求心性三叉神経に存在している (G.J. Molderings, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1990, **342**, 371; E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, 1993, **44**, 242; A.T. Bruinvels, *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, **227**, 357)。それらの位置から、5-HT<sub>1B</sub>受容体集団の活性化により、偏頭痛や頭痛をアゴニストで血管と神経原性の両者の効果によって治療することが可能であることを意味する。アンタゴニストでは、末梢受容体に作用することによって、不安定性狭心症のような心血管系の障害を治療することが可能である。その上、脊髄後角、脳底神経節、海馬その他の前頭皮質の辺縁構造に高い濃度で存在する (C. Del. Arco, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1992, **347**, 248; S. Lowther, *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, **222**, 137; X. Langlois, *J. Neurochem.*, 1995, **65**, 2671) 5-HT<sub>1B</sub>受容体の集団は、気分と行動障害に部分的な原因となり、侵害受容の機構に関与する。それらの二つの部分の存在に基づいて、一方ではシナプス後セロトニン作動性ニューロン上で、他方では自己受容体の役割を担う細胞本体上で、病態形成におけるそれらの関与が容易に推定され、結果として、これらの受容体の選択的リガンドは、セロトニン作動性伝達の機能不全に付随するうつ病、不安、衝動性障害及び他の精神医学的な障害の治療に用いることができる (C. Waeber, *Neurochem. Res.*, 1990, **15**, 567; K. Herrick-Davis, *J. Neurochem.*, 1988, **51**, 1906)。

【0013】

【従来の技術】5-HT<sub>1B</sub> (以前の5-HT<sub>1D</sub> β) 受容体については、この受容体は、ヒト及びモルモットの中樞神経系に圧倒的に多い。さらに、5-HT<sub>1B</sub>受容体だけは自己受容体として存在するが、5-HT<sub>1D</sub> (以前の5-HT<sub>1D</sub> α) 受容体については当てはまらない。5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>受容体リガンドは、出願WO96/00720及びWO96/12713に記載されており、それらはナフチルピペラジン化合物である。ビフェニル構造を有する5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>受容体アンタゴニストは、出願WO96/19477に記載されている。これらの構造は、本発明の化合物を示唆するものでは決していない。特許出願WO95/07274は、中樞神経系障害の治療に用いられ、4-アミノピペリジン構造を有する化合物を記載している。一般式において、環外の窒素原子は、アルカン鎖を経てベンゾジオキサン、テトラヒドロナフタレン及びクロマン核に結合することができる。これらの構造は、本発明の構造を示唆するものでは決していない。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明の生成物の活性は、多くの生物学的及び薬理学的試験で示されている。

【0015】5-HT<sub>1B</sub>受容体に対する選択性を、結合試験によって、特に5-HT<sub>1A</sub>受容体との比較によって *in vitro*で評価することができた。

【0016】モルモットでの体温降下テストを用いることによって (M. Stingle et al., *J. of Psychopharmacology*, 1994, **8**, 14)、この発明の生成物のアゴニスト又はアンタゴニストの性質を決定することができた。

【0017】微量透析実験は、中樞神経系の各種の病理の治療での本発明の生成物の価値を示している。前頭皮質で行なわれたこれらのテストによって、この生成物がセロトニンの放出増加を生ずる場合に、うつ病、衝動性障害及び肥満症に用いられることがわかる。この生成物がセロトニン放出減少を生ずる場合には、それらは、不安、恐慌発作、睡眠上の問題、認識上の問題及び薬剤乱用の治療に有益である。最後に、生成物がドーパミン及び/又はノルアドレナリンに増加を生じる場合には、それらは、精神分裂症の治療そして、上記のように、うつ病及び認識障害の治療に有益である。

【0018】本発明は、一種以上の適切な薬学上の賦形薬と混合し又は組み合わせ、式(I)の化合物又は生理学的に許容し得るその塩を、活性成分として含む医薬組成物にも関する。

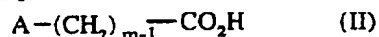
【0019】このようにして得られた医薬組成物は、一般に、活性成分0.5~25mgを含む投与形態で提供される。これらは、例えば、錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル、坐薬又は注射用若しくは内服用の液剤の形態をなし、使用する形態によって異なるが、経口、経腸又は非経口的経路で投与される。

【0020】用量は、患者の年齢と体重、投与経路及び付随する処置によって異なり、1日当たり1~3回投与される活性成分0.5~25mgの範囲である。

【0021】本発明は、式(I)の化合物の製造法であって、式(II)：

【0022】

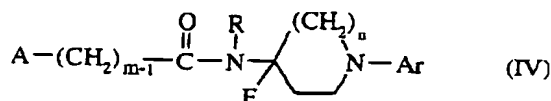
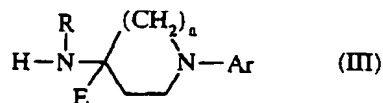
【化12】



【0023】(式中、A及びmは、上記と同義である)で示される化合物を、ジクロロメタン中のカルボニルジイミダゾールを用いて、式(III)：

【0024】

【化13】



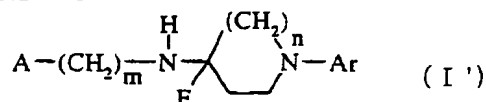
【0027】(式中、A、m、R、E、n及びArは、上記と同義である)で示される化合物を生成し、これは、テトラドロフラン中のボラン-ジメチルスルフィドによって式(I)の化合物に還元することを特徴とする製造法に関する。

【0028】式(I) (式中、Rは、水素を除いて、上記と同義である)の化合物は、式：RZ (V)

(式中、Rは上記と同義であり、そしてZは、塩素、臭素及びヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子、トシルオキシ基又はメシルオキシ基を表す)で示される適切な塩化物、トシラート又はメシラートを用いる通常のアルキル化又はアラルキル化によって、式(I) (式中、Rは、水素のみを表す)の化合物を変換することによって〔すなわち、式(I')〕：

【0029】

【化15】

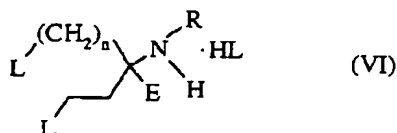


【0030】(式中、A、m、E、n及びArは、上記と同義である)で示される化合物を変換することによって)も調製される。

【0031】式(III)の化合物は、クロロベンゼンのような溶媒中で、式(VI)：

【0032】

【化16】



【0033】(式中、Lは、塩素、臭素又はヨウ素原子であり、そしてR、E及びnは上記と同義である)で示されるω、ω'-ジハロ-3-アミノアルカンに、式

【0025】(式中、R、E、n及びArは、上記と同義である)で示されるアミンに縮合させ、式(IV)：

【0026】

【化14】

(VII)：

【0034】

【化17】



【0035】(式中、Arは上記と同義である)で示されるアリールアミンを作用させて調製される。

【0036】所望により、一個以上の不斉炭素原子を含む式(I)の化合物の光学異性体は、文献から公知である常法によって調製する。

【0037】式(I)の化合物と薬学上許容し得る酸との塩は、下記の実施例に示すように、常法によって得られる。

【0038】出発原料は、下記の調製例1～6に記載するように、公知の化合物であるか又は公知の方法によって公知の物質から得られる生成物のいずれかである。

【0039】

【実施例】下記の実施例によって本発明を詳細に説明するが、限定するものでは決していない。

【0040】融点は、Kofler加熱板(K)又は顕微鏡下の加熱板(MK)のいずれかを用いて測定された。

【0041】出発原料の合成

下記の実施例に用いる原料は、次のとおり調製した：

調製例1：1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)-4-アミノピペリジン

工程1：4-ヒドロキシイミノテトラヒドロ-4H-ピラン

エタノール810ml中のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン40.6g(0.406mol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩118.7g(1.71mol)及び酢酸ナトリウム118.1g(1.44mol)を、室温で混合した。この混合物を20時間還流加熱し、次いで放冷した。固形物を濾去してエタノールで洗った後、濾液を濃縮した。残渣にエーテル500mlを加えて2時間激しく攪拌した(帯白色の非常に粘稠で不溶性の生成物)。不溶性物質を濾去し、濾液を濃縮して、酢酸15重量%を含む

所望の生成物49.5g(理論量:46.7g)を得た(補正収率:約90%)。これをそのまま用いた。

【0042】工程2:4-アミノテトラヒドロ-4H-ピラン塩酸塩

工程1で得られた化合物49.3g(約0.405mol)をエタノール600ml中のラネーニッケル15mlと混合し、その後、混合物を、 $5 \times 10^5$  Paの水素圧下に、室温で4時間水素化した。ラネーニッケルを濾去した後、4.1N エーテル性塩化水素200ml(約2当量)を加え、その後、溶媒を留去して所望の生成物52.6g(理論量:55.7g)を得た。これをそのまま用いた。

【0043】工程3:1,5-ジブromo-3-アミノベンタン臭化水素酸塩

上記の工程で得られた化合物52.3g(380mmol)を、発煙臭化水素酸(60%)の380mlに室温で溶解し、次いで、この溶液を24時間還流加熱した。放冷し、その後、水500mlを加えた:数分後に固形物が析出した。全体を氷冷し、その後、固形物を濾別し、非常に少量の水で洗い、次いでエーテル200ml中で再びペーストにし、濾取してエーテルで洗い、水酸化カリウム上で真空乾燥した。このようにして、所望の化合物69.5gを灰色粉末として得た(収率:56%)。

【0044】工程4:標題化合物

上記の工程で得られた化合物20g(59.0mmol)を、室温でクロロベンゼン120mlに溶解した5-アミノ〔1,4〕ベンゾジオキササン8.9g(58.9mmol)と混合し、その後、この混合物を一夜還流加熱した。放冷した:生成物は三ツ口フラスコの壁面に沈積した。クロロベンゼン層を傾瀉により除き、残渣を水50ml及び1N 塩酸200mlにとり、そしてエーテルで洗浄し(著しい乳濁)、冷却しながら、濃水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にして、毎回、酢酸エチル200mlで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し(15g)、その後、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム、95/5/0.5)に付し、所望の生成物4.7gをペースト状物として得た(理論量:13.8g)。

【0045】調製例2:5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イル酢酸

工程1:5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イル酢酸メチルエステル

エタノール100ml中の1-メチル-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン10.3g(50.0mmol)、4-クロロアセト酢酸メチル8.3g(55.0mmol)及び炭酸水素ナトリウム12.6g(150mmol)を5時間還流加熱した。蒸発乾固した後、残渣

をジクロロメタン250mlにとり、毎回、水200mlで2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に濃縮した後、残渣(15.5g)をシリカゲル500gでのクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン)に付し、目的生成物8.5gを得た(理論量:15.1g)。

【0046】工程2:標題化合物

上記の工程で得られた化合物8.4g(27.9mmol)をメタノール55mlに懸濁させた懸濁液に、2N 水酸化ナトリウム溶液17ml(34mmol)を室温で滴下し、全体を一夜撹拌した。蒸発乾固した後、残渣を水50mlにとり、エーテル50mlで洗浄した。水層を1N 塩酸50mlで酸性にし、毎回、ジクロロメタン250mlで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、濃縮して、所望の生成物7.5gを得た(理論量:8.0g)。

M.p.(K)=179℃。

【0047】調製例3:5,6-ジヒドロピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イル酢酸

調製例2の方法に準じて、工程1で1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンを用いて調製した。

M.p.(K)=75~85℃。

【0048】調製例4:8-クロロ-5,6-ジヒドロ-9-メトキシピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イル酢酸

調製例2の方法に準じて、工程1で1-メチル-6-クロロ-7-メトキシイソキノリンを用いて調製した。

M.p.(K)=128℃。

【0049】調製例5:5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イルカルボン酸

工程1:5,6-ジヒドロ-8,9-ジメトキシピロ〔2,1-a〕イソキノール-2-イルカルボン酸エチルエステル

調製例2の工程1の方法に準じて、4-クロロアセト酢酸メチルの代わりにプロモヒルビン酸エチルを用いて調製した。反応混合物をシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、溶離液として $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (98:2)混合溶媒を用いて精製し、目的生成物を77%の収率で得た。

【0050】工程2:標題化合物

調製例2の工程2の方法に準じて、溶媒としてメタノールのかわりにエタノールを用いて調製した。

M.p.(MK)=238~242℃。

【0051】調製例6:1-(6-フルオロクロマン-8-イル)-4-アミノピペリジン

工程1:6-フルオロクロマン-8-カルボアルデヒド6-フルオロクロマン13.74g(90.28mmol)を塩化メチレン250mlに溶解した。全体を0℃に冷却し、 $\text{TiCl}_4$  20.15ml(0.18mmol)を滴下し

た。褐色になった反応溶液を室温で10分間攪拌し、次いで、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジクロロメチルエーテル8.78ml (99.3mmol)を加えた。全体を室温で一夜攪拌し、氷水に注加し、傾瀉した。有機層を乾燥し、蒸発し、得られた残渣17.7gをシリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / シクロヘキサン、50/50)により精製した。目的の生成物6.3gを得た(収率: 38.7%)。

【0052】工程2: 6-フルオロクロマン-8-カルボン酸

上記の工程で得られたアルデヒドをアセトン52mlに溶解した。この溶液を0℃に冷却し、ジョーンズ試薬17.43mlを、温度を10℃以下に保ちながらゆっくり滴下した。全体を室温で4時間攪拌し、アセトンを留去し、残渣を水60mlにとり、エーテルで抽出した。エーテル層を1N水酸化ナトリウム溶液で抽出した。塩基性の層を濃塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。目的の生成物5.31gを得た(収率: 77.5%)。

【0053】工程3: N-(6-フルオロクロマン-8-イル)カルバミン酸ベンジル

トルエン137ml、上記の工程で得られた酸5.3g (27.07mmol)、トリエチルアミン4.72ml及びジフェニルホスフォルニアジド7.29ml (33.83mmol)で構成された溶液を、90℃で2時間加熱した。次いで、この温度を保持しながら、ベンジルアルコール3.52mlを加えて、全体を同温度で20時間放置し、水、0.5N塩酸、再び水、次に炭酸水素ナトリウム溶液、最後に水で洗浄した。全体を乾燥し、蒸発させて目的の生成物8.2gを得た。

【0054】工程4: 8-アミノ-6-フルオロクロマン

工程3で得られた化合物8.1gをメタノール80mlに溶解した。この溶液を、パラジウム担持カーボン0.39gの存在下で、室温及び常圧で水素化した。濾過及び蒸発により目的の生成物に対応する液状物質4.6gを得た。

【0055】工程5: 標題化合物

調製例1の工程4の方法に準じて、上記の工程で得られた化合物2gを処理した。目的の生成物1.1gを得た。

【0056】実施例1: N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-(2-(インダン-1-イル)エチル)アミン及びそのヘミフマル酸酸塩

工程1: 酸/アミンカップリング

ジクロロメタン15ml中のインダン-1-イル酢酸0.75g (4.3mmol)の溶液に、室温で、カルボニルジイミダゾール0.73g (4.5mmol)を一度に加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン5ml中の1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベン

ゾジオキシン-5-イル)-4-アミノピペリジン(調製例1に記載した)の1.0g (4.3mmol)を素早く加え、その後、室温で一夜攪拌を続けた。その後、ジクロロメタン100mlを添加し、全体を1N水酸化ナトリウム溶液100mlで洗浄し、そして水100mlで洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、目的の生成物1.55gを得た(理論量: 1.7g)。

【0057】工程2: アミドの還元

テトラヒドロフラン15ml中の上記で得られた化合物1.55g (3.9mmol)溶液に、テトラヒドロフラン5ml中のボラン-ジメチルスルフィド1.12ml (11.8mmol)を室温で滴下し、全体を一夜還流加熱し、次いで、放冷した。メタノール7mlを室温に加え、全体を再び1時間還流加熱した。蒸発乾固した後、残渣を1N水酸化ナトリウム溶液に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、濃縮した。残渣(1.5g)をシリカゲル170gでのクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン/メタノール、98/2~90/10)に付し、目的の生成物0.93gを遊離の塩基の形態で得た。ヘミフマル酸酸塩は、エタノール中の2%フマル酸の1当量を加えることによってエタノール中で得られた。濾過及び乾燥、続けてエタノールからの再結晶により、目的の生成物0.41gを得た。

M.p. (K) = 189~192℃。

【0058】実施例2: N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-(インダン-1-イルメチル)アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにインダン-1-イルカルボン酸を用いて調製した。標題化合物のフマル酸酸塩は、上記のようにして得られた。

M.p. (MK) = 217~220℃。

【0059】実施例3: N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]-N-(3-(インダン-1-イル)プロピル)アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の生成物の調製方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに3-(インダン-1-イル)プロピオン酸を用いて調製した。標題化合物のフマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 199~202℃。

【0060】実施例4: N-(ベンゾシクロブテン-1-イルメチル)-N-[1-(2,3-ジヒドロ[1,4]ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル]アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の生成物の調製方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにベンゾシクロブテン-1-



イルカルボン酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 224~226℃。

【0061】実施例5：N-〔3-（ベンゾシクロブテン-1-イル）プロピル〕-N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の生成物の調製方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに3-（ベンゾシクロブテン-1-イル）プロピオン酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 178~180℃。

【0062】実施例6：N-〔2-（ベンゾシクロブテン-1-イル）エチル〕-N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにベンゾシクロブテン-1-イル酢酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 186~188℃。

【0063】実施例7：N-〔4-（ベンゾシクロブテン-1-イル）ブチル〕-N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに4-（ベンゾシクロブテン-1-イル）酪酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 201~205℃。

【0064】実施例8：N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕-N-（4, 5-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イルメチル）アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の生成物の調製方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに4, 5-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イルカルボン酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 218~222℃。

【0065】実施例9：N-〔2-（アダマント-1-イル）エチル〕-N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにアダマント-1-イルカルボン酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 251~254℃。

【0066】実施例10：N-（アダマント-1-イ

ル）エチル〕-N-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにアダマント-1-イルカルボン酸を用いて調製した。フマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 239~243℃。

【0067】実施例11：5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシ-2-〔2-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イルアミノ〕エチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イル酢酸（調製2に記載）を用いて調製した。ヘミフマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 208~213℃。

【0068】実施例12：5, 6-ジヒドロ-2-〔2-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イルアミノ〕エチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに5, 6-ジヒドロピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イル酢酸（調製3に記載）を用いて調製した。ヘミフマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 221~225℃。

【0069】実施例13：5, 6-ジヒドロ-9-メトキシ-2-〔2-〔1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）ピペリド-4-イルアミノ〕エチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに8-クロロ-5, 6-ジヒドロ-9-メトキシピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イル酢酸（調製4に記載）を用いて調製した。ヘミフマル酸酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 252~255℃。

【0070】実施例14：1-（2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル）-4-〔N-ベンジル-2-（インダン-1-イル）エチルアミノ〕ピペリジン及びそのフマル酸酸塩

実施例1の第二工程で得られた生成物の遊離塩基1.0 g (2.6 mmol)、臭化ベンジル0.31 ml (2.6 mmol)、炭酸カリウム1.46 g (10.6 mmol)及びアセトン30 mlを室温で混合した。この混合物を24時間還流加熱し、その後、蒸発乾固し、残渣を酢酸エチル1

00mlにとり、毎回、水50mlで2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、目的の生成物1.23gを遊離塩基の形態で得た。相当するフマル酸塩は、フマル酸の2%エタノール溶液1当量を加えることによってエタノール中で得られた。濾過及び乾燥してから、目的生成物0.99gを得た。

M.p. (K) = 125~128℃。

【0071】実施例15：5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシ-2-〔1-(2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イルアミノ〕メチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イルカルボン酸（調製5に記載した）を用いて、塩基の形態で標題化合物を調製した。相当するヘミフマル酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 244~246℃。

【0072】実施例16：N-〔2-(アダマント-2-イル)エチル〕-N-〔1-(2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル)ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにアダマント-2-イル酢酸を用いて、塩基の形態で標題化合物を調製した。相当するフマル酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 226~230℃。

【0073】実施例17：N-〔2-(アダマント-2-イル)エチル〕-N-〔1-(クロマン-8-イル)ピペリド-4-イル〕アミン及びそのフマル酸塩

実施例1の方法に準じて、工程1の1-(2, 3-ジヒドロ〔1, 4〕ベンゾジオキシン-5-イル)-4-アミノピペリジンの代わりに1-(クロマン-8-イル)-4-アミノピペリジン、そして工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりにアダマント-2-イル酢酸を用いて、塩基の形態で標題化合物を調製した。相当するフマル酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 252~256℃。

【0074】実施例18：5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシ-2-〔2-〔1-(クロマン-8-イル)ピペリド-4-イルアミノ〕エチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩

実施例1の方法に準じて、調製例1の化合物の代わりに1-(クロマン-8-イル)-4-アミノピペリジン、そして工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イル酢酸を用いて、塩基の形態で標題化合物を調製した。相当するフマル酸塩は、実

施例1の工程2に準じて得られた。

M.p. (MK) = 231~235℃。

【0075】実施例19：5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシ-2-〔2-〔1-(6-フルオロクロマン-8-イル)ピペリド-4-イルアミノ〕エチル〕ピロロ〔2, 1-a〕イソキノリン及びそのヘミフマル酸塩

実施例1の方法に準じて、調製例1の化合物の代わりに1-(6-フルオロクロマン-8-イル)-4-アミノピペリジン（調製例6に記載）、そして工程1のインダン-1-イル酢酸の代わりに5, 6-ジヒドロ-8, 9-ジメトキシピロロ〔2, 1-a〕イソキノール-2-イル酢酸を用いて、塩基の形態で標題化合物を調製した。相当するフマル酸塩は、実施例1の工程2の方法に準じて得られた。

M.p. (MK) = 215~218℃。

【0076】実施例20：薬理試験

結合試験

5-HT<sub>1B</sub>結合

a) 膜の調製

モルモット脳を切開後、摘出した線条体を冷凍し、次いで、4mMのCaCl<sub>2</sub>と0.1%アスコルビン酸を含有する50mMトリスHCl（室温でpH7.7）の20容（重量/容積）中でホモジナイズし、4℃で25分間、48,000gで遠心分離した。上清液を分離し、内因性のセロトニンを抽出するために、37℃で15分間培養する前に沈殿物を同じ容量の緩衝液に再懸濁した。最後に、この懸濁液を4℃で25分間、48,000gで遠心分離し、沈殿物を10μM パルジリンを含有する緩衝液80容に再懸濁した。

【0077】b) 結合試験

下記の緩衝液中で、結合試験（〔<sup>3</sup>H〕-GR125743）を3回行なった：4mMのCaCl<sub>2</sub>、0.1%アスコルビン酸そして10μM パルジリンを含有する50mMトリスHClの500μlの最終容量は、放射線リガンド100μl、緩衝液又は試験しようとする化合物の100μl及び膜300μlによって作成した。非特異的結合を決定するのにセロトニン（10μM）を使用した。競合実験では、〔<sup>3</sup>H〕-GR125743の濃度は1nMであった。インキュベーションは、膜標本の添加によって開始し、室温で60分間続けた。0.1%ポリエチレンイミンで前処理したWhatman GF/Bフィルターを通して急速に濾過することにより、反応を停止し、冷緩衝液で3回洗浄した。特異的結合は、K<sub>d</sub>値に近似する放射線リガンド濃度において、結合全体の約90%であった。

【0078】データの解析

K<sub>d</sub>値（放射線リガンドの解離定数）、飽和実験についてのB<sub>max</sub>値（部位の最大数）、競合実験についてのIC<sub>50</sub>値（50%阻害濃度）、及びHill数を決定す

るためにPRISMプログラム(Graphpad Software Inc., San Diego, CA)を用いた非線形回帰法によってデータを解析した。Cheng-Prussoff式:

【0079】

【化18】

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$$

【0080】(式中、Lは放射線リガンド濃度を表す)により、阻害定数( $K_i$ )を算出した。結果は

【0081】

【化19】

$$pK_i = -\log K_i$$

【0082】として表される。本発明の化合物は、5-HT<sub>1B</sub>受容体に対する非常に優れた親和性を示した。一例として、実施例9の化合物の $pK_i$ は、8.0であった。

【0083】5-HT<sub>1A</sub>結合

文献(S.J. Peroutka, J. Neurochem., 1986, 47, 529-40, M.J. Millan, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 337-52参照)に記載された公知の方法によって、5-HT<sub>1A</sub>受容体の結合試験を行なった。結果を、やはり $pK_i$ として表した。

【0084】本発明の化合物は、5-HT<sub>1A</sub>に非常に低い親和性を有していた。一例として、実施例4の化合物の $pK_i$ は、5.5であった。

【0085】これは、本発明の生成物の優れた選択性を示している。

【0086】モルモットにおける体温降下テスト

モルモットを試験に入る前の1週間、3本のバッテリー内で飼育し、飼料と水を自由に摂らせた。それぞれの実験の1時間前、水の摂取が自由な個々のケージに入れた。それぞれの実験の終わりには、それぞれのバッテリーに戻した。体温測定は、デジタル温度計と直腸プローブを用いて行なった。各モルモットを秤量し、その基礎体温を計り、次いで、評価しようとする本発明の化合物を、腹腔内又は経口的に注入した。

【0087】アゴニストの場合、それぞれのモルモットの体温を30分毎に2時間測定した。

【0088】アンタゴニストの場合、注入の15分後、プロトタイプのアゴニスト5-HT<sub>1B</sub>: GR46611 (5mg/kg/ml)を腹腔内に再び注入した。次いで、30分毎に2時間、体温を測定した。

【0089】評価に用いた基準は、与えられた時間における基礎体温に対する温度差であった。生成物の投与毎そして時間毎( $t_{30}$ 、 $t_{60}$ 、 $t_{90}$ 、 $t_{120}$ )に平均、及び平均の標準誤差を算出した。

【0090】例として、本発明の生成物の効果を、 $t_{90}$ と $t_{120}$ で腹腔内投与によって詳細に説明するために、アンタゴニストとして作用する実施例11の化合物の結果を下記の表1に示した。

【0091】

【表1】

| 注入1<br>(a)              | 注入2<br>(b)        | $\Delta T^{\circ}C$<br>(90 min)(b) | $\Delta T^{\circ}C$<br>(120 min)(b) |
|-------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| ビヒクル                    | ビヒクル              | 0±0.1                              | 0±0.1                               |
| ビヒクル                    | GR46611 (5 mg/kg) | -1.05±0.13                         | -1.40±0.36                          |
| 実施例11の生成物<br>0.04 mg/kg | GR46611 (5 mg/kg) | -1.10±0.36                         | -1.43±0.24                          |
| 実施例11の生成物<br>0.16 mg/kg | GR46611 (5 mg/kg) | -0.57±0.17                         | -0.67±0.28                          |
| 実施例11の生成物<br>0.63 mg/kg | GR46611 (5 mg/kg) | -0.37*±0.14                        | 0.50*±0.18                          |

(a):腹腔内経路

(b):値は、平均値±s.e.m.  $N \geq 6$  値あたり

\* :  $P < 0.05$  Dunnett検定による対ビヒクル/GR46611

【0092】ラットにおける微量透析実験

ラットをペントバルビタール(60mg/kg、腹腔内投与)で麻酔した。動物をKophの定位装置に定置し、Paxinos and Watsonアトラス(1982)に下記のとおり記載されている座標: AP: +2.2, L: ±0.6, DV: -0.2に従って、カニューレ誘導装置を前頭皮質の帯状束に植え込んだ。ラットを別々のケージに入れ、5日

後までは透析に用いなかった。透析の日に、プローブをゆっくり挿入し、その位置に保持した。このプローブは、リン酸緩衝液(0.1M)でpH7.3に調整された147.2mMのNaCl、4mMのKCl及び2.3mMのCaCl<sub>2</sub>の溶液を用い、1ml/minの流速で灌流した。植え込みの2時間後、20分毎に4時間、検体を採取した。試験しようとする生成物の投与前に3個の基礎検体

を採取した。実験の全期間、ラットを別々のケージに入れた。実験の終わりに、ラットを断頭し、剔出した脳をイソペンタン中で凍結した。厚さ100 $\mu$ mの切片を切り取ってクレシルバイオレットで着色して、プローブの位置照合に利用した。

【0093】ドーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニンの同時定量は、次のように行なった：透析サンプル20 $\mu$ lを移動相( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  : 75mM、EDTA : 20 $\mu$ M、ドデカンスルホン酸ナトリウム : 1mM、メタノール : 17.5%、トリエチルアミン : 0.01%、pH : 5.70)の20 $\mu$ lで希釈し、33 $\mu$ lを、サーモスタットで45℃に調節した逆相カラム(Hypersil ODS 5 $\mu$ m, C18, 150x4.6mm, Thermo Separation Products, Les Ulis, France)を用いたHPLCによって分析し、そしてクロマトリー検出器で定量した。検出器の第一の電極電位は-90mV(還元)、第二電極を+

280mV(酸化)に固定した。Beckman 116ポンプを用い、2ml/minの流速で移動相を注入した。ドーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニンの感度限界は、1検体当り0.55fmolであった。本発明の生成物はすべて、皮下経路により、1.0ml/kgを注入した。必要ならば、数滴の乳酸を加えた蒸留水に生成物を溶解した。神経伝達物質の量は、3個の基数値の平均の関数として表した。反復測定した時間因子を用いた分散分析そして次のNewman-Keulsテスト( $P < 0.05$ )を、生成物の効果の統計的な評価に使用した。

【0094】アゴニストの場合、セロトニンの細胞外濃度における低下を観察した。

【0095】アンタゴニストの場合、本発明の化合物を注入した20分後、アゴニストGR46611によって生じたセロトニンの細胞外濃度における低下の逆転を観察した。

#### フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>                      識別記号  
A61K 31/445                      ADR  
C07D 409/04                      211  
   411/04  
   471/04                      102  
// C07M 7:00

F I  
A61K 31/445                      ADR  
C07D 409/04                      211  
   411/04  
   471/04                      102

(72)発明者    マルク・ミラン  
                 フランス国、78230 ル・ベック、リュ・  
                 デュ・プレジダン・ウィルソン 19

(72)発明者    アラン・ゴベール  
                 フランス国、93200 サンーデニ、ブルヴァール・フェリ・フォール 11  
(72)発明者    ヴァレリー・オディノ  
                 フランス国、78300 ボワシィ、アブニ  
                 ュ・ブランシュ・ドゥ・カスティユ 31